

ADHESION PREVENTING MATERIAL

Publication number: JP60014861 (A) **Also published as:**
Publication date: 1985-01-25 JP1002383 (B)
Inventor(s): IKADA YOSHITO; GEN JIYOUKIUU; SHIMIZU US4603695 (A)
YOSHIHIKO; TAMURA KOUICHI; NAKAMURA
TATSUO; KIMURA SOUSUKE; CHIYOU
TSUNEO; TADOKORO HIDEKI; Hori KAZUAKI
Applicant(s): NIPPON MEDICAL SUPPLY
Classification:
- International: C08G63/00; A61F2/00; A61L27/58; A61L31/00;
C08G63/06; C08G63/08; A61B19/00; A61F2/02;
C08G63/00; A61F2/00; A61L27/00; A61L31/00;
A61B19/00; A61F2/02; (IPC1-7): A61L31/00;
C08G63/06; C08G63/08
- European: A61F2/00H; A61L27/58
Application number: JP19830122643 19830705
Priority number(s): JP19830122643 19830705

Abstract not available for JP 60014861 (A)

Abstract of corresponding document: **US 4603695 (A)**

An adhesion preventive for preventing adhesion between vital tissues is provided. The present adhesion preventive is a molded material consisting essentially of a biodegradable and absorbable polymer. It has an advantage of requiring no reoperation for its removal since it would be degraded and absorbed after completing its function in vivo.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑯ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
 ⑫ 公開特許公報 (A) 昭60—14861

⑮ Int. Cl. ⁴ A 61 L 31/00 C 08 G 63/06 63/08	識別記号 府内整理番号 6779—4 C 6537—4 J 6537—4 J	⑯公開 昭和60年(1985)1月25日 発明の数 1 審査請求 未請求 (全 5 頁)
--	--	---

⑩ 療着防止材

⑪特 願 昭58—122643
 ⑫出 願 昭58(1983)7月5日
 ⑬發明者 箍義人
 宇治市五ヶ庄広岡谷2—182
 ⑭發明者 玄丞休
 宇治市小倉町天王24—8
 ⑮發明者 清水慶彦
 宇治市木幡御藏山39—676
 ⑯發明者 田村康一
 京都市右京区太秦京ノ道町11—
 1
 ⑰發明者 中村達雄

京都市左京区吉田中大路町33

⑬發明者 木村莊助
 広島市安佐北区可部町可部645
 ⑭發明者 張恒雄
 広島県佐伯郡五日市町寺田川西
 339—1
 ⑮發明者 田所英記
 広島市安佐南区沼田町伴914—
 8
 ⑯出願人 株式会社日本メディカルサプラ
 イ
 広島市中区加古町12番17号
 最終頁に続く

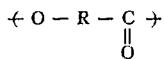
明細書

1. 発明の名称

療着防止材

2. 特許請求の範囲

- (1) 全部または大部分が生体分解吸収性高分子から構成されてなることを特徴とする療着防止材。
- (2) 生体分解吸収性高分子の分量が 1000 ~ 1000000 の範囲にある特許請求の範囲第1項記載の療着防止材。
- (3) 生体分解吸収性高分子が下記の繰り返し単位からなる重合体である特許請求の範囲第1項記載の療着防止材。



(Rは置換基を有するかまたは有しない2価のアルキレン基を表わす)

- (4) 生体分解吸収性高分子が乳酸重合体である特許請求の範囲第1項記載の療着防止材。
- (5) 生体分解吸収性高分子が乳酸とグリコール酸との共重合体である特許請求の範囲第1項記載の

療着防止材。

(6) 生体分解吸収性高分子が乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体である特許請求の範囲第1項記載の療着防止材。

3. 発明の詳細な説明

本発明は療着防止材に関する。さらに詳しくは外科手術用として生体組織、例えば皮膚、血管あるいは臓器などの療着防止に有用な材料に関する。

生体組織、例えば血管や腎臓、肝臓、腸等の臓器は各々粘膜とか漿膜により包まれ保護されており、各臓器間で独立に作用し機能している。例えば胸腔における体壁胸膜と臓器胸膜あるいは腹腔における腹壁腹膜と腸管漿膜との関係などである。しかし、漿膜被覆のある部に手術操作を加えたりあるいは炎性変化が惹起されると、それらの部位には大小にかかわらず療着現象が生じる。これら生体組織間の療着現象は、ある一定の部位だけではなく、生体組織のあらゆる部位で認められる現象である。外科全般領域における生体組織の療着現象には次のようなものがある。

互間に瘻着防止対策が必要である。

次に胸部外科領域については、肺結核または肺化膿症などの原疾患により気管支が拡張をきたし炎症が周辺の肺実質に及び、化膿巣を認め、胸膜の瘻着が生じる。また、肺癌により病巣部と胸壁の瘻着が起こる。

腹部外科領域では、肝、腎、脾、肺、腸などの腹腔内臓器が外的な強い衝撃による裂離、破裂等の損傷あるいは炎症、腫瘍などの病的な損傷により臓器間あるいは臓器と腹壁との瘻着が生じる。また外部からの激しい非開放性損傷により、横隔膜、腹膜などの破裂が生じ、臓器と腹壁とが瘻着する現象がある。また、小腸、大腸のレイウス（通常急激に起こる腸の通過閉塞状態をいう。腸閉塞症と同義語）は、腹膜腔内の瘻着のため腸管に屈曲、ねじれが起こって、腸管内腔が閉鎖される瘻着性レイウスが主な原因であり、この瘻着は手術後のものが大部分である。従って、瘻着によるレイウスを防止するためには、腸の手術後に瘻着を防止する手段が必要である。また、腹腔内臓器

先ず整形外科領域では、急性または慢性の関節炎（化膿性、淋菌性、結核性、リウマチ様関節炎）あるいは関節部の外傷（骨折や捻挫）等の結果、関節内に変化が生じ、関節を構成する骨の面が互いに瘻着し、そのため関節の可動性が制限される関節強直疾患がある。また、橈骨と尺骨とがその近位端で融合する先天性橈尺骨融合症の場合、瘻着部を手術的に切離しても、しばしば再瘻着し失敗することが多い。また、骨髓腫瘍、椎間板ヘルニアあるいは瘻着性脊髄膜炎など脊柱管腔に手術操作を加える必要のある場合に、脊面より脊椎棘突起および椎弓を切除する際、体壁との瘻着を防止する必要がある。さらに、手指の腱断裂の縫合、腱移植術において、術後に腱と皮膚の創痕とが瘻着する場合があり、失敗することがある。さらにもう一例、中手指節関節と近位指節間関節との間における屈筋腱の断裂の際、浅指屈筋腱と深指屈筋腱とが同時に損傷されるので、たとえそれぞれを間欠的に縫合しても、腱相互間の瘻着が起こるため指の機能は回復しない。従ってこの場合にも腱相

により、腹膜、横隔膜および胸膜が瘻着する場合があり、更に内臓の種々の病変、根治的摘除不能の腫瘍などの際には、隣接臓器間および臓器と腹壁との瘻着を防止しなければならない。

産科、婦人科領域においても、子宮内膜炎、過度の人工妊娠中絶術および子宮内膜摘除などの原因により、胎盤の一部または全部が子宮壁と瘻着し、分娩時に剥離困難となる場合がある。また、乳癌の場合、原発巣は著しく増殖し、皮膚または筋に瘻着する。

脳外科領域においては、頭蓋内に原発性の原因不明のものまたは梅毒、結核、その他の慢性炎症あるいは化膿性炎症または頭部外傷の後遺症、治療としての脳腔内薬物注入、ミエログラフィーの結果として瘻着性クモ膜炎が惹起される。

その他にも、唾液腺の悪性腫瘍が原因で生じる顔面神経麻痺により基底に瘻着して可動制限が生じる場合があり、また頸部においても一般に癌の転移により腫大したリンパ節は硬くなり、囲りの組織に瘻着して可動制限がある。

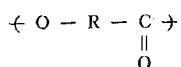
以上の如く、殆どの外科領域にわたって、生体組織の瘻着が大小にかかわらず起こる。この瘻着の原因としては色々あるが、特に手術操作に伴う生体組織の機械的あるいは化学的な刺激、術後の細菌感染や炎症、合併症が原因となる場合が多い。従って術後に生体組織間の瘻着を防止する必要がある。

従来、瘻着防止対策として、流動パラフィン、オレフ油、カンフル油、コンドロイチン硫酸、尿素、ナイトロミンなど接着防止剤が使用されているが、これらは一時的な瘻着防止策に他ならずあまり効果がない。また、術後に瘻着が懸念される部位に瘻着防止膜として、グッタベルカやテフロン等の高分子膜が使用されてきたが、これらは創傷の治癒後、異物として体内に残存するため、将来にわたって問題がある。

本発明者らは、従来技術の有する問題点を解決すべく種々検討の結果、生体分解吸収性高分子を瘻着防止に用いることにより、上記の問題点をすべて解決し得ることを見い出し、本発明に到達した。すなわち本発明は、全部または大部分が生体

分解吸収性高分子から構成されてなることを特徴とする癒着防止材である。

本発明において使用される生体分解吸収性高分子は、生体内で分解され、吸収され得るものであればいかなる高分子材料でも使用可能であるが、生体分解吸収速度、生体適合性、安全性などの点で、下記の繰り返し単位からなる重合体が好ましい。



(ここでRは置換基を有するかまたは有しない2価のアルキレン基を表わし、炭素数が1～6のものが好ましい)

このような重合体を具体的に示すならば、乳酸、グリコール酸、β-ヒドロキシブチルカルボン酸、β-プロピオラクトン、γ-ブチロラクトン、γ-バレロ-3-メチルブチロラクトン、δ-バレロラクトン、ε-カプロラクトン等から得られるホモ重合体及び共重合体をあげることができる。これらの中でも特に好ましいのは、Rが CH_2 -

である乳酸重合体、Rが CH_2 -と CH_2- の混合物である乳酸とグリコール酸との共重合体、Rが CH_2- と CH_2- の混合物である乳酸とε-カプロラクトンとの共重合体などをあげることができる。これらの重合体は、生体内の微量の水の存在下で容易に且つ適度な速度で加水分解を受けるので、癒着防止剤として好適である。特に乳酸重合体は、分解産物が乳酸であり、乳酸は生体内で正常の代謝経路に入る物質であるので無害であるだけでなく、生体にとってはエネルギー源となる物質もあるので乳酸単位を50モル%以上含有する重合体が最も好ましい。癒着防止材として好ましいのは、癒着の起こりやすい期間は生体内で充分にその形態を保っており、癒着の恐れが解消した後は速かに生体により分解吸収されるものであるが、上述した重合体は、後述する実施例にも示すように、重合組成や分子量を適当に選択することにより、各症例に最も最適なものを提供することができ、この点でも癒着防止材として好まし

い。上述した重合体は公知の方法により得ることができ、例えば原料となる乳酸、グリコール酸、またはその環状縮合物であるラクチド、グリコリド、またはε-カプロラクトンあるいはこれらの混合物を、オクチル酸スズ、ラウリルアルコールなどの触媒の存在下あるいは不存在下に減圧下で反応させることにより得ができる。

上述した重合体以外の生体分解吸収性高分子としては、コラーゲン、グルタミン酸重合体などをあげることができる。

本発明において使用される生体分解吸収性高分子の分子量は特に制限されるものではないが、通常は1000～1000000の範囲が適当である。

本発明の癒着防止材は、フィルム状、シート状など目的に応じて任意の形状とることができ、その形態についても、非多孔質体だけでなく、多孔質体、織物、網物など任意に選択することができる。そして、これらは湿式法、乾式法等公知の成形方法により容易に製造することができる。また、癒着防止材の厚さについては特に制限はない

が、10～1000μの範囲が適当である。

本発明の癒着防止材は、生体内の癒着の発生する恐れのある部位に挿入しておくだけで癒着を防止することができ、きわめて簡単な操作で確実に癒着を防止することができる。しかも、使用後は徐々に分解され、生体内に吸収されるので、従来使用されているダッタベルカやテフロンなどのように、使用後に生体内より取り出すために再手術する必要がない。

以下実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はかかる実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1.

D,L-ラクチド(D,L-乳酸の環状縮合物)を0.08重量%のオクチル酸スズと0.01重量%のラウリルアルコールの存在下、 10^{-3}mmHg の減圧下に160℃で3時間反応せしめ、閉環重合により分子量42000の乳酸重合体を合成した。熱重量分析よりもとめた重合収率は98%であった。得られた重合体を2%

の残存モノマーを含んだままアセトンに溶解してポリマー溶液を調製し、キャスト法にて厚さ100μの膜を作製した。この膜のガラス転移点は51℃であった。

この膜約0.6gを20mℓのPBS緩衝液中に入れ、37℃の振とう機付恒温槽にてin vitro加水分解試験を行った。1週間まではなんら変化がなかったが、10日後には試料全体が膨化し白濁してきた。しかし重量の減少はなかった。重量減少は4週間後から起り、約5ヶ月で元の形が全くなく、完全に加水分解された。

次に、上で得られた膜から2cm×2cmの試料を作り、体重約3kgの家兔の背部皮下（背筋筋膜上）に無菌的に埋入し、埋入後3日、5日、1週間、2週間、10週間及び20週間目に屠殺し、埋入部を切開し、試料の状態を観察した。また、試料に接していた周囲組織を病理組織学的に検索した。その結果、1週間目のものは肉眼的になんら変化がなかったが、2週間目のものは物理的強度は埋入前とほぼ等しいものの、試料全体が白濁してお

り、20週間目のものは埋入試料は見当らず、生体内に完全に吸収されていた。また、いずれの時期にも炎症、血管増生等の所見はみられなかった。

以上の結果から、in vitro加水分解試験は、生体内での分解吸収挙動とほぼ対応していることが明らかである。そして、上記の膜の場合、生体内で数週間はその形態を保持しており、その期間は癒着防止作用を有しており、その後は速やかに生体内に吸収されることが確認できた。また生体との適合性もよく、癒着防止材として優れた特性を有していることが明らかである。

実施例 2.

実施例1.と同様にして、D,L-ラクチドとグリコリド（グルコール酸の環状縮合物）とを下表に示すように種々の割合で反応させ、共重合組成の異なる乳酸-グリコール酸共重合体を得た。そして、得られた共重合体から、160℃のホットプレスにて厚さ100μの膜を作製した。

表1. 重合条件及び重合体の特性

No	モノマー中の D,L-ラクチド量	重合收率	ガラス転移点
LA-75	75 重量%	97 %	39℃
LA-50	50	98	34
LA-25	25	96	35

これらの膜について、実施例1と同様にしてin vitro加水分解試験を行った。その結果、LA-75では4週間で約20%の重量減少が認められたのに対し、LA-50では4週間で約40%、LA-25では約60%の重量減少が認められた。この結果から明らかなように、加水分解速度は、乳酸単位の含有量が少ない重合体ほど大きい。

次に実施例1.と同様にしてin vivo試験を実施し、1週間後と20週間後の試料の状態を観察したことろ、1週間後のものはいずれの試料も白濁しており、乳酸単位の含有量が少ない重合体ほど脆くなっていた。そして20週間後には、いずれの試

料も吸収されて消失していた。また、いずれの時期にも炎症、血管増生等の所見はみられなかった。

以上の結果から明らかのように、乳酸-グリコール酸共重合体の場合、共重合組成を変えることによって分解吸収速度を調節することができ、使用目的に応じて最適の分解吸収速度のものを選ぶことができる所以便利である。

実施例 3.

D,L-ラクチド75重量部とε-カプロラクトン25重量部とを実施例1.と同じ条件で反応させ、乳酸-ε-カプロラクトン共重合体を合成した。重合收率は97%であった。得られた重合体をクロロホルムに溶解し、キャスト法にて厚さ50μの膜を作製した。この膜のガラス転移点は-5℃であった。

実施例1.と同じ条件下でこの膜のin vitro加水分解試験を行ったところ、3週間まではなんら変化が認められなかったが、1カ月後には試料全体が膨化し白濁してきた。しかし重量減少はなかった。重量減少が認められるようになったのは2ヶ

月後からであり、完全に分解されるのに1年を要した。

次に実施例1.と同様にして *in vivo* 試験を実施し、10週間後及び1年後に試料の状態を観察したところ、10週間後の試料は全体が白濁しており、1年経過後には完全に分解吸収されていた。またいずれの時期にも炎症、血管増生等の所見はみられなかった。

第1頁の続き

②發明者 堀和明

広島県佐伯郡廿日市町住吉2丁
目12-14

特許出願人

株式会社 日本メディカル・サプライ